

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Lasch, Prof. Kühn, Prof. Dengler

**Über die Beeinflussung des endotoxininduzierten
Anstiegs der freien Fettsäuren und Plasmalipide
beim Kaninchen mit Dociton und Dibenzylin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
an der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Alfred Ohlemut
aus Butzbach

Gießen 1970

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Lasch, Prof. Kühn, Prof. Dengler

**Über die Beeinflussung des endotoxininduzierten
Anstiegs der freien Fettsäuren und Plasmalipide
beim Kaninchen mit Dociton und Dibenzylin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
an der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Alfred Ohlemutz
aus Butzbach

Gießen 1970

Aus dem akademischen Studium der Theologie
der hiesigen Universität Leiden
Kandidat: Prof. Dr. H. G. Lasch, Prof. Dr. K. Huth

Über die Bedeutung des adverbialen
Anlasses der hebräischen Verbformen
beim Kennen des Nomen und Verbs

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
an der hiesigen Universität
der hiesigen Universität Leiden



Dekan:	Prof. Dr. H. G. Lasch
Referent:	Priv. Doz. Dr. K. Huth
Correferent:	Prof. Dr. M. Frimmer

<u>I N H A L T</u>	Seite
<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>METHODIK</u>	4
<u>Technik der Blutentnahme</u>	5
<u>Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) im Serum nach Dole und Meinertz</u>	6
Reagenzien	7
Durchführung	7
<u>Bestimmung der Triglyceride nach Eggstein und Kreutz</u>	9
Reagenzien	10
Durchführung	11
Berechnung	11
<u>Bestimmung der veresterten Fettsäuren (VFS)</u>	12
Reagenzien	12
Durchführung	12
<u>Statistische Auswertung der Befunde</u>	13
<u>VERSUCHE</u>	
<u>Versuch I</u>	15
Klinischer Verlauf	15
Biochemische Veränderungen	15
<u>Versuch II</u>	16
Klinische Befunde	16
Biochemische Veränderungen	17
<u>Versuch III</u>	18
Klinischer Verlauf	18
Mortalität und Sektionsbefunde	18
Biochemische Veränderungen	19
<u>Zusammenfassung der Versuchsreihen II und III</u>	20

TAFELN UND TABELLEN

Seite

<u>Tafel I:</u> Verhalten des Anstiegs der freien Fettsäuren $\Delta h-O$	21
--	----

bei der Kontrollgruppe
nach 0,5 mg/kg Dociton
nach 5 mg/kg Dibenzylin

<u>Tafel II:</u> Verhalten des Anstiegs der Tri- glyceride $\Delta h-O$	22
--	----

bei der Kontrollgruppe
nach 0,5 mg/kg Dociton
nach 5 mg/kg Dibenzylin

<u>Tafel III:</u> Verhalten des Anstiegs der ver- esterten Fettsäuren $\Delta h-O$	23
---	----

<u>Tabellen 1 - 9</u>	24 - 41
-----------------------	---------

<u>DISKUSSION</u>	42
-------------------	----

<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	46
------------------------	----

<u>LITERATUR</u>	48
------------------	----

E I N L E I T U N G

In vielen Untersuchungen wurde bereits festgestellt, daß es im Schock, gleich welcher Genese, zu einer Lipidmobilisation kommt. Als direkte auslösende Faktoren, die eine Erhöhung des Plasmalipidspiegels hervorrufen, werden ACTH, STH, Corticosteroide, Schilddrüsenhormon- und Glukosemangel diskutiert (2, 11, 47).

WESTERMANN konnte zeigen, daß unter Katecholamineinfluß die freien Fettsäuren ansteigen. Dies konnte CARLSON bestätigen, der Noradrenalin bei Hunden infundierte und dabei einen sofortigen Anstieg der freien Fettsäuren fand, anschließend mit einer Verzögerung von 10 Stunden eine Erhöhung der Triglyceride (3, 46).

Daß im Schock den Katecholaminen eine erhebliche Rolle zukommen muß, zeigte SPINK (41), der nach einer Endotoxinapplikation, die einen Schock auszulösen vermag, einen Anstieg der Plasmakatecholamine fand, der etwa 4 Stunden nach der Endotoxinverabreichung noch nachzuweisen war.

Daneben muß man noch die Befunde von HIRSCH u. Mitarb. (22) anführen, die bei der experimentellen Erzeugung des Schwartzman-Sanarelli-Phänomens schon kurz nach der ersten Endotoxingabe eine Veränderung der Serumlipide sahen, ohne den hier gefundenen Anstieg jedoch näher zu interpretieren.

Diese Ergebnisse lassen sich verstehen, wenn man in Betracht zieht, daß sich das Fettgewebe nach HOLTZ wie ein sympathischinnerviertes Organ verhält und somit durch Katecholamine aktiviert wird.

Daneben sind die Serumlipidveränderungen nicht nur nervall bedingt, sondern auch humoral: denn durch die Behandlung mit Reserpin läßt sich der Lipidanstieg beim generalisierten Schwartzman-Sanarelli-Phänomen gänzlich verhindern, während dies durch Guanethidin, das nicht auf das Nebennierenmark wirkt, nicht möglich ist (25).

Nachdem AHLQUIST (1) anhand seiner Untersuchungen zur Überzeugung kam, daß innerhalb des adrenergen Systems verschiedene Rezeptoren existieren müssen, die er als α - und β -Rezeptoren bezeichnete, liegt die Frage nahe, welche Rezeptoren für die Fettmobilisation verantwortlich sind.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, durch eine einmalige Gabe von Endotoxin ein Schockäquivalent beim Kaninchen zu erzeugen, daß dieses Lipidmobilisations-syndrom zeigt; wobei zu bemerken ist, daß verschiedene Autoren die Möglichkeit einer Fettmobilisation durch Katecholamine beim Kaninchen bezweifeln (19, 31, 37, 43).

Gleichzeitig werden aber auch die Möglichkeiten einer Suppression des Fetanstiegs durch Blockade des α - und β -Rezeptorensystems geprüft.

Zuerst sollen die Befunde, die HIRSCH u. Mitarb. bezüglich des Fettstoffwechsels erhoben, an einer nur mit Endotoxin behandelten Versuchsreihe von Kaninchen geprüft werden. Dazu werden die zeitlichen Veränderungen gemessen, die die freien Fettsäuren (FFS), veresterten Fettsäuren (VFS) und Triglyceride innerhalb von 48 Stunden nach Endotoxin-gabe durchmachen.

In einem zweiten Experiment soll die Lipidmobilisation nach Endotoxin durch einen β -Rezeptorenblocker unterdrückt werden, basierend auf den Ergebnissen von EGGSTEIN und PILKINGTON (8, 9, 33), die die lipolytische Wirkung von Adrenalininfusionen durch β -Rezeptorenblocker verhindern konnten. Hierzu von Interesse sind noch die Versuche von HARRISON (19), der durch den spezifischen β -Rezeptorenstimulator ISOPROTERENOL ein Lipoidmobilisations-syndrom erzeugen konnte.

Drittens wird versucht, ob auch über die Blockade des α -Rezeptorensystems mit Dibenzylin eine Verminderung des Anstiegs der Blutfette erreicht werden kann. SCHOTZ und PAGE (39) konnten bei Versuchen an Rattennebenhoden-fettgewebe in vitro feststellen, daß sich durch in vivo

gegebenes Dibenamin (Dibenzylin) der Anstieg von FFS nach in vivo applizierter Adrenalininfusion verhindern läßt. Ebenso erreichten HAVEL und GOLDFIEN (20) nach Adrenalininfusion bei Hunden eine Verhinderung des FFS und Lipidanstiegs mit Ergotamintartrat, das u.a. auch α -sympathikolytisch wirkt.

M E T H O D I K

Zu den Versuchen werden 54 Kaninchen beiderlei Geschlechts verwandt. Ihr Gewicht schwankt zwischen 1,9 und 3,2 kg, im Mittel 2,5 kg.

Die Versuchstiere bekommen ein Spezialfutter; Altromin K der Firma Altrogge, Lage/Lippe, das alle für das Kaninchen lebensnotwendigen Stoffe enthält (Zusammensetzung: 18,2% Rohproteine, 4,9% Fett, 10% Wasser, 7,5% Aschebestandteile, 13,9% Rohfaser, 45,5% N-freie Bestandteile). Als Trinkwasser wird normales Leitungswasser verwendet, das zur Coccidioseprophylaxe 0,5% Sulfa-K enthält (Sulfaquinoxalin aus den Therapogenwerken Max Doenhard, Köln).

Das Endotoxin wurde uns freundlicherweise von Herrn Priv. Doz. Dr. Urbaschek, Institut für Hygiene und Mikrobiologie am Klinikum Mannheim, zur Verfügung gestellt. Es trägt die Bezeichnung ETU 29/30. Das Endotoxin wurde aus Colibakterien vom Serotyp O55 hergestellt. Es wird in einer Konzentration von 50 μ g/ml in 9%iger Kochsalzlösung gelöst und injiziert.

Als β -Rezeptorenblocker wird das im Handel befindliche Dociton (Propanolol) verwandt.

Den α -Rezeptorenblocker Dibenzylin erhielten wir durch die freundliche Unterstützung der pharmazeutischen Werke Böhm und Haas, die es wiederum von den French-Smith and Kline Laboratories in Wellwyn-Garden-City N.J., USA, bezogen.

Technik der Blutentnahme (36):

Theoretisch wäre es möglich, zur Blutentnahme jedesmal eine neue Venenpunktion vorzunehmen, was jedoch für das Kaninchen eine erhebliche Belastung darstellen würde. Dies umgeht man, indem man nach der von RODRIGUEZ-ERDMANN angegebenen Methode einen Tag vor dem Versuch einen Venenkatheter legt.

Nach Infiltration der vorgesehenen Vena-Section-Stelle am Ohr mit 1%iger Novocainlösung legt man über der Vene einen etwa 1 cm langen Schnitt. Danach befreit man die zum Vorschein kommende Vene von der Adventitia, so daß sie nur noch an der Unterseite mit dem übrigen Gewebe verbunden bleibt. Nun staut man die Vene proximal mit einer kleinen Moskitoklemme. Wenn eine pralle Füllung vorhanden ist, wird distal eine Ligatur gelegt, die man fest verknotet. Jetzt wird mit einer spitzen Dissektionsschere auf der Oberseite der Vene eine Incision gemacht, die man mit einer kleinen Pinzette oder dicken Kanüle offen hält. In diese Venenöffnung wird ein Polyäthylenkatheter von etwa 1mm Ø eingeführt, und zwar soweit, bis er sich unter einem leichten Sog mit Blut füllt. Dann fixiert man den Katheter mit einer Ligatur an der Vene, so daß er noch zu verschieben ist. Die Wunde wird mit einer Naht geschlossen. Um zu vermeiden, daß das im Katheter befindliche Blut gerinnt, wird der Katheter jetzt ebenso wie nach jeder Blutentnahme mit 0,9%iger NaCl-Lösung gespült.

Dabei ist es gleich, ob man den Katheter durch die Marginalvene oder Medianvene des Ohres einführt, jedoch gestaltet sich die Venasection an der Randvene meist schwieriger, da sie in der Mehrzahl der Fälle ein geringeres Lumen aufweist. Ebenso ist es im Prinzip nicht sehr wesentlich, ob man das linke oder rechte Ohr benutzt; zu meist aber versucht man, den Katheter am rechten Ohr einzuführen, da aus anatomischen Gründen dies links nicht so

gut gelingt. Hierzu ist zu bemerken, daß das Kaninchen keine gemeinsame obere Hohlvene besitzt, sondern die beiden vv. brachiocephalicae laufen getrennt bis zum rechten Vorhof. Hier zieht die linke v. brachiocephalica in einem rechten Winkel hinter den rechten Vorhof und mündet dann erst in ihn ein. So versteht man, warum es beim Katheterlegen am linken Ohr häufiger zu Schwierigkeiten kommt.

Nach den Blutentnahmen wird der Katheter am Ende zugeschmolzen, zusammengerollt und am Ohr mit Leukoplaststreifen befestigt, so daß das Kaninchen nicht behindert ist.

Der Eingriff stellt für die Versuchstiere keine große Belastung dar; sie sind sofort wieder munter und bewegen sich ungezwungen in den Käfigen.

Bei jeder Blutentnahme werden mit der Wasserstrahlpumpe 5 ml abgesaugt, dann bei 2500 U/min in ungeronnenem Zustand zentrifugiert und das überstehende Serum wie folgt verteilt: 2 ml für die FFS-Bestimmung und jeweils 0,5 ml für die VFS- und TG-Analyse. Die Reagenzröhrchen werden in der Tiefkühltruhe eingefroren und ihr Inhalt nach dem Auftauen sofort verwendet.

Bestimmung der FFS im Serum nach der Methode von DOLE und MEINERTZ (7):

In einem einphasigen Extraktionsgemisch werden die FFS aus dem Serum herausgelöst. Unter Zumischung von Heptan erhält man eine zweite Phase. Damit erhält man eine leichte obere Phase von unpolarem Charakter und eine untere alkoholisch-wässrige von polarem Charakter mit einem pH-Wert von 3,5. Gemäß ihrer Löslichkeit, Konzentration und Ladung verteilen sich die einzelnen gelösten Substanzen in den beiden Phasen. Sehr bald findet man die FFS

in der leichteren Heptanphase, während andere Substanzen, besonders restliche - im Serum vorhandene und die Analyse störende - Säuren in die untere Phase abwandern. Die Acidität der Heptanphase entspricht den darin gelösten FFS und wird durch Titration bestimmt.

Reagenzien:

1. Extraktionsgemisch:

40 Teile Isopropylalkohol p.a., 10 Teile n-Heptan,
1 Teil n-H₂SO₄.

2. Indikatorstammlösung:

0,002%iges Nilblau (wässrig), das 6-8mal in Hexan gewaschen worden ist. Zum Gebrauch wird ein Teil Stammlösung mit 9 Teilen 96%igem Äthylalkohol verdünnt.

3. CO₂-freies Wasser: Aqua bidest wird 15 min gekocht und in einem mit einem Kalkröhrchen versehenen verschlossenen Gefäß abgekühlt.

4. 0,02 n-NaOH

5. Stearinsäure (Serva)

Durchführung:

In 15 ml-Schliffstopfenzentrifugengläser gibt man 5 ml der Extraktionslösung. Dann fügt man 1 ml des inzwischen vollständig aufgetauten Serums hinzu. Während einer Minute wird kräftig geschüttelt. Dann bleiben die Gläser mindestens 10 min ruhig stehen. Danach wird 3 ml Heptan zur Phasentrennung hinzupipettiert, kurz und kräftig geschüttelt und 2 ml CO₂-freies Wasser dazugegeben und nochmals längere Zeit kräftig geschüttelt. Inzwischen bereitet man die Indikatorgläschen vor. In 10 ml-Schliffstopfenröhr-

chen pipettiert man 1 ml der Indikatorgebrauchslösung. Hierzu gibt man 3 ml der inzwischen abgesetzten Heptanphase.

Die Titration erfolgt mit einer Ganzglasmikrospritze "Aglä" von Burroughs, Wellcome & Co, der eine Mikrometerschraube von Shardlow, Sheffield, aufgesetzt ist. Das Probengläschen wird unter der Spritze so befestigt, daß die Spitze der Kanüle gerade über dem Flüssigkeitsspiegel steht. Bevor man aber titrieren kann, muß die untere alkoholische Indikatorphase mit der oberen Heptanphase, die die FFS enthält, in Suspension gebracht werden. Das erreicht man, indem man in das Reagenzglas einen dünnen Plastikkatheter einleitet, der Stickstoff zuführt und somit die Phasen untereinander vermischt. Evtl. im Stickstoff enthaltener Wasserdampf oder CO_2 wird dadurch absorbiert, daß man den Stickstoff über Ätzkalk, Kalilauge und Glycerin leitet.

Die Titration erfolgt mit Natronlauge, und sie ist dann beendet, wenn die blaue Indikatorlösung gerade nach blaßrosa umgeschlagen ist. Dies kann man jedoch nur erkennen, wenn man von Zeit zu Zeit die Phasen sich wieder absetzen läßt.

Aus dem Laugenverbrauch, gemessen an den Teilstrichen der Mikrometerskala, kann man auf den FFS-Gehalt schließen. Zuvor aber muß Leerwert und Standard bestimmt werden.

Standard:

284,5 mg Stearinsäure (= 1 mol) werden in einem Meßkolben mit Heptan bis auf 100 ml aufgefüllt, so daß man eine Lösung von 10 mval/l erhält. Es erfolgt weiterhin eine Verdünnung auf 250 μ val/l. Anstelle des Heptans setzt man 3 ml dieser Lösung ein und statt des Serums gibt man 1 ml Wasser dazu. Der Ansatz entspricht dann einer Serum FFS-Konzentration von 750 μ val/l.

Leerwert:

In diesen werden statt 1 ml des Serums 1 ml Wasser gegeben. Hier entspricht der Laugenverbrauch der Eigenacidität der Reagenzien. Der erhaltene Wert muß vom Standard und den Proben abgezogen werden.

Die Berechnung der FFS-Konzentration geschieht nach der folgenden Gleichung:

$$\mu\text{val/l der Probe} = \mu\text{val/l Standard} \times \frac{\text{Teilstr.Probe} - \text{Leerwert}}{\text{Teilstr.Stand.} - \text{Leerwert}}$$

Da der Standard nur wenige Tage haltbar ist, und er zu den Analysen jeweils wieder neu angesetzt werden muß, können sich u.U. Differenzen in den einzelnen Titrationswerten ergeben. Dies kann man umgehen, indem man ein Schweinesammelserum einmal bestimmt und davon Proben in Eppendorf-Mikrozentrifugengefäßen einfriert. Diese werden bei jeder Bestimmung mitanalysiert, und somit hat man einen guten Vergleichswert.

Bestimmung der Triglyceride nach EGGSTEIN und KREUTZ (8):

Die Bestimmung der Triglyceride beruht auf einem enzymatischen Glycerinnachweis und der alkalischen Verseifung der Serumfettsäuren.

Im Einzelnen ergibt sich folgender Reaktionsverlauf:

1. Glycerin + ATP Glycerokinase Glycerin-1-phosphat + ADP
2. ADP + Phosphoenolpyruvat Pyruvatkinase ATP + Pyruvat
3. Pyruvat + NADH + H⁺ LDH Laktat + NAD⁺
4. Glycerin + Phosphoenolpyruvat + NADH + H⁺ —————
L-(-)-Glycerin-1-phosphat + Laktat + NAD⁺

Die Umwandlung von Glycerin zu Glycerophosphat geht mit der Oxydation aequimolarer Mengen NADH einher. Im Gegensatz zu NADH zeigt NAD keine Absorptionsbande bei 365 nm. Daher kann die Oxydation von NADH über die Extinktionsabnahme bei 365 nm direkt und bis zum Reaktionsstillstand gemessen werden.

Reagenzien:

- I. Triäthanolaminpuffer 0,1 ml, pH 7,6 (TRA-Puffer)
- II. Magnesiumchlorid 0,5 m
- III. Phosphoenolpyruvat, $5 \times 10^{-2} \text{ m}$ (PEP) Boehringer, Mannheim, 25 mg in 1 ml aqua dest. auflösen
- IV. DPNH+H⁺ (NADH+H⁺), Boehringer; 14 mg werden in 1 ml wässrigem NaHCO₃ 1%ig aufgelöst
- V. ATP, Boehringer; 10^{-1} m
- VI. Pyruvatkinase, Boehringer; 2 mg/ml
- VII. Lactatdehydrogenase, Boehringer; 5 mg/ml
- VIII. Glycerokinase, Boehringer; 1 mg/ml
- IX. 0,5 n äthanolische KOH
- X. 2,5 n Perchlorsäure.

Vor jedem Gebrauch muß das Reaktionsgemisch neu angesetzt werden. Es enthält für eine Einzelbestimmung folgende Reagenzien und Mengen:

0,481 ml TRA-Puffer	
0,01 ml MgCl	(I)
0,02 ml PEP	(II)
0,02 ml NADH	(III)
0,02 ml ADP	(IV)
0,01 ml PK	(V)
0,0002 ml LDH	(VI)

Durchführung:

1. Hydrolyse:

In einem Eppendorf-Zentrifugengefäß gibt man zu 1 ml KOH tropfenweise 0,2 ml Serum. Die Gefäße werden verschlossen und zur Hydrolyse 20 min lang bei 70° in einem Alu-Block stehengelassen. Danach erfolgt eine Neutralisation mit 0,2 ml Perchlorsäure. Die Gefäße werden jetzt für 10 min zum Abkühlen in den Eisschrank gestellt und danach der flockige Ausfall 1 min lang bei 4000 U/min abzentrifugiert. Der Überstand wird zum optischen Test verwendet.

2. Optischer Test zur Bestimmung des Gesamtglycerins:

In eine Küvette ($\lambda = 365 \text{ nm}$, $d = 10 \text{ mm}$) wird 0,1 ml des Überstandes gegeben, dazu kommt 0,4 ml TRA-Puffer. Es erfolgt ein spontaner Extinktionsabfall, der auf einem Kompensationsschreiber registriert wird. Danach wird die eigentliche Reaktion durch Hinzufügen von 0,005 ml Glycerokinase gestartet. Der nunmehr erfolgende neuerliche Extinktionsabfall wird solange registriert, bis keine Extinktionsänderung mehr eintritt und somit die Reaktion beendet ist.

3. Optische Bestimmung des freien Glycerins:

Hier wird der optische Test direkt mit 0,5 ml Reaktionsgemisch, 0,3 ml Pufferlösung und 0,2 ml Serum gemacht, und zwar in gleicher Anordnung wie beim Gesamtglycerin.

Berechnung:

Der spezifische Extinktionsabfall ΔE ist die Differenz aus dem Extinktionsabfall während der Reaktionszeit und dem spontanen (unspezifischen) Abfall über dem gleichen Zeitraum.

$$\begin{aligned}\text{Gesamtglycerin (mg\%)} &= \Delta^E_{\text{Gesamtgly.}} \times 195,4 \\ - \text{Freies Glycerin (mg\%)} &= \Delta^E_{\text{Freies Gly.}} \times 13,95 \\ \hline &= \text{Triglycerid-Glycerin (mg\%)} \times 9,65 = \text{Serumneutralfett (mg\%)}\end{aligned}$$

Bestimmung der veresterten Fettsäuren (VFS)

Die Analyse der VFS folgt dem Prinzip, das SCHÖN und ZEL-
LER angegeben haben (38). Es basiert darauf, daß die Fett-
säureester zuerst extrahiert werden und dann mit Hydroxyl-
amin in alkalischer Lösung umgesetzt werden. Dabei bilden
sich in quantitativer Reaktion die entsprechenden Hydroxam-
säuren, die mit einer Eisensalzlösung eine rotbraune Farbe
geben. Die Intensität dieser Farbe ist den Esterbindungen
proportional. Ein Trioleinstandard bildet die Bezugsgröße
für die Zahl der Esterbindungen.

Reagenzien:

1. Hydroxylaminhydrochloridlösung 50 ml
2. Eisen (III)-chloridlösung 50 ml
3. Trioleinstandard (50 mg%) 30 ml
4. 10%ige Natronlauge
5. Isopropylalkohol, wasserfrei
6. 3,8 n HCl (38 ml konzentrierte HCl werden auf 100 ml
mit aqua dest aufgefüllt)
7. Aether

Durchführung:

1. In ein Zentrifugenglas werden 1,9 ml Isopropylalkohol
gegeben und 0,1 ml Serum hinzupipettiert. Danach gut
durchschütteln und 10 min stehen lassen.

2. Das Isopropylalkohol-Serumgemisch wird zentrifugiert; vom Zentrifugat werden 1 ml zur Analyse eingesetzt.
3. Die Analyse erfolgt, indem man in Reagenzgläser zuerst 0,5 ml 10%ige Natronlauge gibt. Dann wird Hydroxylamin-HCL hinzupipettiert, ebenfalls 0,5 ml je Probe. Jetzt fügt man das Zentrifugat hinzu, mischt gut und läßt die Proben eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Danach untermengt man die Lösung mit je 0,5 ml 3,8 n HCL und Eisen (III)-chloridlösung. Zum Schluß kommen noch 0,5 ml Äther hinzu. Die zur Messung gelangenden Lösungen müssen vollkommen klar sein. Eventuell auftretende Trübungen sind auf die Verwendung eines wasserhaltigen Isopropylalkohols oder einer karbonathaltigen Natronlauge zurückzuführen. In diesem Fall kann man versuchen, die Trübung durch scharfes Zentrifugieren oder Filtrieren zu beseitigen. Weiterhin setzt man einen Standard- und Leerwert an. Der Standard enthält statt des Zentrifugates 1 ml Standardlösung und keinen Isopropylalkohol. Der Leerwert enthält kein Zentrifugat und 1 ml Isopropylalkohol.
4. Berechnung:

$$\frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times 1000 = \text{mg\% VFS}$$

Zur Messung der Extinktion benutzt man ein Spektralfotometer mit einem Filter von 546 nm.

Statistische Auswertung der Befunde (13, 33):

Durch den Student-Test ist es möglich zu beurteilen, ob der Unterschied der Mittelwerte M_1 und M_2 zweier Meßreihen von n_1 - und n_2 -Messungen signifikant oder nur zufällig ist. Mit folgender Gleichung läßt sich die Standardabweichung des Mittelwertes S_M der einzelnen Meßreihen errechnen:

$$S_M = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n(n-1)}}$$

M = arithmetisches Mittel aus n Einzelmessungen einer Reihe.

x = Differenz aus Einzelmeßwert und arithmetischem Mittel M .

Nach den Gesetzen der Normalverteilung besagt S_M , daß der wahre Mittelwert, den man bei unendlich vielen Messungen erhalten würde, mit einer Wahrscheinlichkeit von 68,34% innerhalb der Grenzen von $M \pm S_M$ liegt.

Mit folgender Gleichung wird die Abweichung t von $M_1 \pm S_{M1}$ gegen $M_2 \pm S_{M2}$ ermittelt:

$$t = \pm \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{S_{M1}^2 + S_{M2}^2}}$$

Daneben wird die Zahl der Freiheitsgrade m ermittelt:

$$m = n_1 + n_2 - 2$$

Jetzt wird in den Spalten der t -Tabelle der zu t und m gehörige p -Wert aufgesucht; p ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, daß die Differenz zwischen M_1 und M_2 zufällig besteht. Wenn $p < 0,05$ ist, wird der Unterschied als signifikant bezeichnet.

V E R S U C H E

I

18 Kaninchen beiderlei Geschlechts bekommen eine einmalige Gabe von 15 μ /kg Endotoxin U_{29/30} i.v. durch den Ohrvenenkatheter injiziert. Danach werden zu folgenden Zeiten Blutentnahmen gemacht:

je 5 ml 1 h vor Beginn des Versuchs
 1 h nach Beginn des Versuchs
 2 h nach Beginn des Versuchs
 6 h nach Beginn des Versuchs
 24 h nach Beginn des Versuchs
 48 h nach Beginn des Versuchs

Der Volumenverlust wird durch 0,9%ige NaCl ersetzt. Spontan gestorbene Tiere werden sofort sezziert.

Klinischer Verlauf:

Kurz nach der Endotoxininjektion werden die Tiere unruhig, sie hyperventilieren, und die Temperatur steigt von durchschnittlich 38° auf 40°. Bis 24 Stunden nach Versuchsbeginn bleiben alle Tiere am Leben, dann sterben im Verlauf der nächsten 12 Stunden 7 Tiere. Teilweise werden sie ohne äußerlich sichtbare Veränderungen, manche aber machen krampfartige Bewegungen und schreien.

Bei der Sektion finden sich bei manchen Tieren punktförmige bis flächenhafte Blutungen in der Lunge. Alle Tiere weisen einen stark erweiterten rechten Ventrikel auf.

Biochemische Veränderungen:

Eine Stunde nach Endotoxingabe steigt der Spiegel der freien Fettsäuren (FFS) bis auf das 1 1/2fache des Ausgangswertes an, um dann nach 24 Stunden sein Maximum zu erreichen, das fast das 3fache des Ausgangswertes beträgt.

Der Triglyceridanstieg ist in den ersten Stunden nur sehr gering; von durchschnittlich 136 mg% steigt er in den ersten Stunden auf durchschnittlich 219 mg%, erreicht jedoch zur 24. Stunde das 4fache des Ausgangswertes. Nach 48 Stunden sind die Triglyceride wieder etwas abgesunken.

Ähnlich verhalten sich die veresterten Fettsäuren (VFS). Auch sie steigen in den ersten Stunden nur sehr gering an, erreichen dann aber nach 24 Stunden das 3 1/2fache des Ausgangswertes und haben ihr Maximum nach 48 Stunden: sie erreichen hier das 4 1/2fache des Ausgangswertes.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die FFS sofort auf die Endotoxingabe ansprechen und bis zur 24. Stunde sehr stark ansteigen, dann aber wieder mäßig abfallen. Die Triglyceride und VFS verhalten sich anders: ihr Anstieg ist zunächst verzögert, aber von der 24. bis zur 48. Stunde nach Versuchsbeginn erreichen sie in einer steilen Kurve das Maximum. Tab. 1, 2, 3, Tafel I, II, III

II

In der 2. Versuchsreihe erhalten 18 Kaninchen beiderlei Geschlechts 0,5 mg/kg Dociton 15 min vor der Endotoxingabe von 15 γ /kg, dann nach 6, 24 und 30 Stunden nochmals jeweils 0,5mg/kg Dociton.

Klinische Befunde:

Bald nach der Docitongabe beginnen die Tiere unruhig zu werden, nach 1-2 Stunden allerdings verfallen sie in einen Zustand von Apathie, liegen schlaff in ihren Käfigen und nehmen keine Nahrung zu sich. Dieses Verhalten dauert 24 Stunden an, danach werden die Tiere zunehmend lebhafter, und nach 48 Stunden ist bei den überlebenden Tieren kein Unterschied zu den nicht behandelten Tieren festzustellen.

Von 18 Tieren sterben 10, eins direkt nach der Endotoxingabe, zwei weitere nach 2 Stunden und ebenfalls zwei nach 6 Stunden. Die übrigen Tiere sterben zwischen der 24. und 30. Stunde.

Bei der Sektion der verstorbenen Tiere findet man meist hämorrhagische Infarkte der Lungen, einen erweiterten rechten Vorhof und Ventrikel. Bei den Tieren, die schon nach 2 Stunden ad exitum kamen, sieht man neben den genannten Befunden auch größere flächenhafte Blutungen auf der Nierenoberfläche neben fohstichartigen Blutungen.

Biochemische Veränderungen:

Auch bei den mit Dociton behandelten Tieren steigt der FFS-Spiegel in den ersten beiden Stunden an, nahezu genauso, wie bei den Versuchstieren, die nur Endotoxin erhielten. Im weiteren Verlauf bleibt aber der FFS-Spiegel unverändert, ohne den weiteren steilen Anstieg wie bei den unbehandelten Endotoxintieren mitzumachen. Aufgrund der erheblichen Streuungen lassen sich signifikante Unterschiede nur nach 24 Stunden errechnen.

Die Triglyceride, die bei den Kontrolltieren in den ersten Stunden nur einen sehr geringen Anstieg aufweisen, zeigen auch bei den mit Dociton behandelten Tieren ein ähnliches Verhalten. Bis zur 6. Stunde nach Versuchsbeginn liegen alle Werte nahezu im Bereich des Ausgangswertes. Nach 24 und 48 Stunden ist hier ebenfalls ein Anstieg des Triglyceridspiegels zu verzeichnen, jedoch liegen diese Werte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Betrachtet man die Kurve des Plasmaspiegels der VFS, so sieht man, daß der Kurvenverlauf ähnlich dem der VFS der Kontrolltiere ist; aber alle Werte liegen im Mittel niedriger. Nach 48 Stunden läßt sich kein steiler Anstieg mehr feststellen. Der Wert liegt mit 458 mg% in gleicher Höhe

mit dem 24-Stunden-Wert. Signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe lassen sich hier nicht errechnen, da die Streuung zu groß ist (Tab. 4, 5, 6; Tafel I, II, III).

.III

In der dritten Versuchsreihe erhalten 18 Kaninchen beiderlei Geschlechts neben der Endotoxingabe von 15 μ /kg eine Stunde zuvor 5 mg/kg Dibenzylin, dann nach 6 und 24 Stunden nochmals 5 mg/kg des gleichen Präparates.

Klinischer Verlauf:

1/2 Stunde nach der Applikation von Dibenzylin werden die Tiere apathisch, sie sinken schlaff auf den Boden mit eingezogenen Flanken und abgespreizten Hinterläufen. Die Muskulatur ist atonisch. Daneben hyperventilieren sie und haben eine Diarrhoe, außerdem ist keine Futteraufnahme zu verzeichnen. Dieser Zustand dauert während des gesamten Zeitraumes des Experiments, und die Kaninchen erholen sich erst langsam nach 48 Stunden.

Mortalität und Sektionsbefunde:

Von den 18 Kaninchen sterben bis zum Ende des Versuchs 13. Die ersten beiden Tiere kommen bereits nach drei Stunden ad exitum, die nächsten fünf sterben im Verlauf der folgenden 24 Stunden und der Rest innerhalb der nächsten 12 Stunden. Ein Teil der Tiere verendet ohne äußerliche sichtbare Zeichen. Bei 7 Tieren tritt kurz vor dem Tode Schnappatmung ein.

Bei der Sektion finden sich stark erweiterte und prall gefüllte Venen, eine Einflußstauung in Milz, Lunge und Leber. Daneben sind der rechte Vorhof und Ventrikel ausgeweitet, und bei der Hälfte der Tiere sind flächige Blutungen in der

Lunge festzustellen. Außerdem bei den meisten Tieren ein Lungenoedem und bei einem Kaninchen ein klarer Pericarderguß. Der Darm ist aufgebläht. Bei 7 Versuchstieren sieht man noch punktförmige Blutungen im Thymus. Ein Kaninchen, das bis zur 3. Stunde starb, war schwanger. Morphologisch fanden sich die oben beschriebenen Befunde.

Biochemische Veränderungen:

Betrachtet man in dieser Versuchsreihe die FFS, so sieht man, daß sie in der ersten Stunde nur um 31 mval/l ansteigen. In der Kontrollgruppe beträgt dieser Anstieg 100 mval/l; dieser Unterschied ist signifikant. Im weiteren Verlauf erreicht der Plasmafettsäurespiegel nicht die hohen Werte der Kontrollgruppe. Nach 24 Stunden, wenn die FFS der nicht behandelten Tiere ihr Maximum haben, liegt der Plasma-FFS-Spiegel der mit Dibenzylin behandelten Kaninchen signifikant niedriger. Er hat gegenüber dem Ausgangswert nur einen Anstieg von 179 mval/l im Mittel zu verzeichnen. Der Anstieg in der Kontrollgruppe beträgt jedoch 644 mval/l im Mittel.

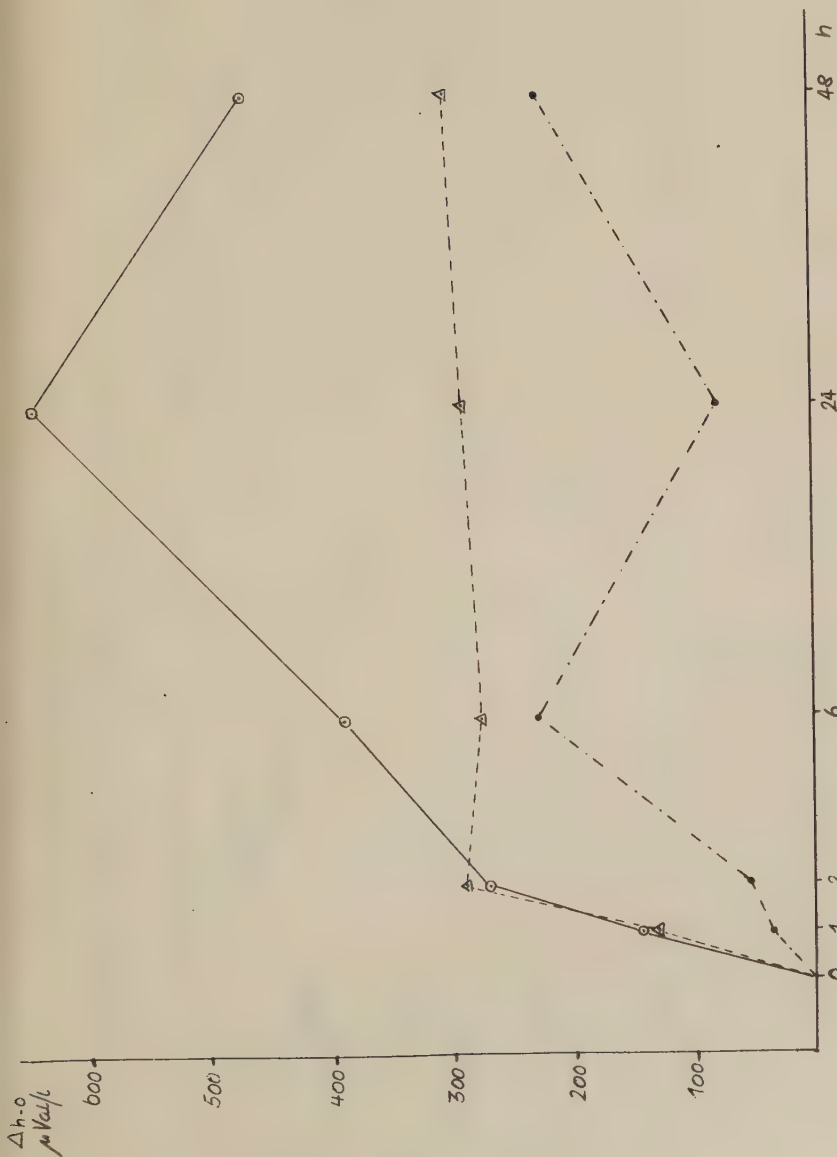
Die Triglyceride verhalten sich in der dritten Versuchsreihe zu Anfang ebenso wie in der Kontrollgruppe, d.h. es ist nur ein geringer Anstieg zu sehen. Nach 6 Stunden fällt der Triglyceridspiegel leicht ab und hält sich nahezu auf dem gleichen Wert bis zur 24. Stunde, um dann bis zur 48. Stunde mäßig anzusteigen. Der Anstieg ist signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Bei der Untersuchung der VFS der dritten Gruppe fällt auf, daß hier nahezu überhaupt kein Anstieg festzustellen ist, ganz im Gegensatz zu den nicht mit Dibenzylin behandelten Tieren. Alle Anstiegswerte sind signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Tab. 7,8, 9; Tafel I, II, III).

Zusammenfassung der Versuchsreihen II und III

In der mit Dociton behandelten Gruppe zeigen die freien **Pettsäuren** einen initialen Anstieg, der jedoch nicht so hoch ist wie in der Kontrollgruppe. VFS und Triglyceride liegen niedriger als in der nicht mit Dociton behandelten Reihe; signifikante Unterschiede lassen sich jedoch nur für die Triglyceride nach 24 und 48 Stunden errechnen, nicht für die VFS.

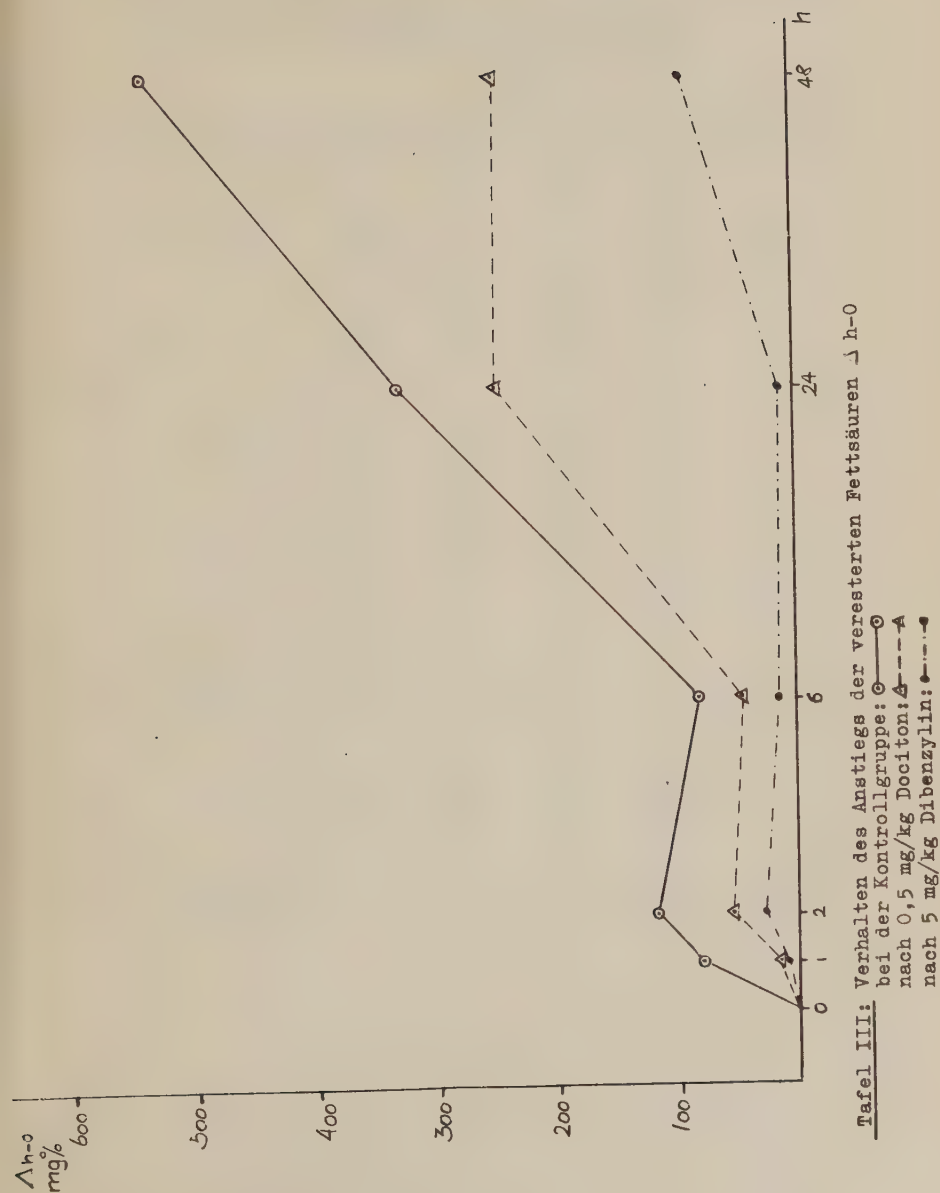
In der mit Dibenzylin behandelten Gruppe ist der Anstieg von FFS, VFS und Triglyceriden fast durchweg signifikant geringer als bei den Kontrollversuchen.



Tafel I: Verhalten des Anstiegs der freien Fettsäuren $\Delta h-o$ bei der Kontrollgruppe: ○—○ nach 0,5 mg/kg Dociton: △---△ nach 5 mg/kg Dibenzylin: ●---●



Tafel II: Verhalten des Anstiegs der Triglyceride $\Delta h-O$



Tafel III: Verhalten des Anstiegs der veresterten Fettsäuren $\Delta h-o$ bei der Kontrollgruppe: $\circ$ — $\circ$ nach 0,5 mg/kg Dociton: $\triangle$ — $\triangle$ nach 5 mg/kg Dibenzylin: $\bullet$ — $\bullet$

Tabelle 1: Mittelwerte = $\bar{M}$ der freien Fettsäuren (FFS) und des Anstiegs der FFS sowie mittlere Abweichung vom Mittelwert des Anstiegs der FFS = S_M bei der mit 15 μ /kg Endotoxin behandelten Kontrollgruppe

VT		0 h	1 h	$\Delta 1-0$	2 h	$\Delta 2-0$ (μ val/l)
R	2	240	263	23	461	221
M	40	510	-	-	1128	618
O	1	394	519	125	591	197
O	2	374	493	119	493	119
O	3	512	591	79	558	46
O	4	409	516	7	740	331
O	5	452	-	-	1068	616
O	6	384	658	274	726	342
O	7	342	836	494	822	480
O	9	239	376	137	445	206
R	21	270	341	71	341	71
R	22	241	400	159	400	159
R	23	188	282	94	282	94
n		13	11	11	13	13
		4555	5175	1582	8055	3500
M		350	470,6	143,8	619	269
S_M				41,1		54,4

Fortsetzung Tabelle 1:

VT		6 h	$\Delta 6-0$	24 h	$\Delta 24-0$	48 h	$\Delta 48-0$
R	3	618	378	645	405	-	-
M	40	889	379	861	351	808	298
O	1	558	164	1170	776	900	506
O	2	591	217	591	217	683	309
O	3	657	145	591	79	493	-19
O	4	-	-	-	-	-	-
O	5	1206	754	1342	890	494	42
O	6	1068	684	1480	1096	2440	2056
O	7	1274	932	-	-	-	-
O	9	547	308	1780	1541	-	-
R	21	423	153	688	418	576	306
R	22	447	206	835	595	559	318
R	23	512	324	935	747	600	412
n		12	12	11	11	9	9
		8790	4644	10918	7114	7553	4228
M		732	387	992	646	839	470
S _M			75,6		127,8		205,7

Tabelle 2: Mittelwerte M der Triglyceride und des Anstiegs der Triglyceride sowie mittlere Abweichung vom Mittelwert des Anstiegs der Triglyceride = S_M bei der mit 15 μ /kg Endotoxin behandelten Kontrollgruppe

VT	0 h	1 h	Δ 1-0	2 h	Δ 2-0 (mg%)
M 9	83	147	64	151	68
V 10	124	169	45	185	62
M 30	88	176	88	220	132
M 34	210	-	-	371	161
M 24	101	-	-	194	93
M 4	233	-	-	254	21
R 21	195	166	-25	179	-16
R 22	85	-	-	-	-
R 23	147	291	144	264	117
R 1	116	260	144	331	215
O 2	74	-	-	-	-
O 10	112	133	21	200	88
R 13	211	-	-	205	-6
M 1	133	136	3	165	32
R 51	213	222	9	-	-
H 5	155	175	20	232	77
V 12	66	96	30	191	125
R 16	100	136	36	147	47
n	18	12		15	
	2446	2107	579	3290	1216
M	136	175,6	48,2	219,3	81,1
S_M			15,4		16,2

Fortsetzung Tabelle 2:

VT	6 h	Δ 6-0	24h	Δ 24-0	48h	Δ 48-0
M 9	142	59	239	156	686	603
V 10	-	-	620	496	578	454
M 30	-	-	250	162	603	515
M 34	335	125	430	220	281	71
M 24	-	-	378	277	333	232
M 4	249	16	1220	987	1259	1026
R 21	212	17	1171	976	1280	1085
R 22	175	90	296	211	336	251
R 23	255	108	483	336	528	381
R 1	384	268	927	811	441	325
O 2	-	-	992	918	759	685
O 10	371	259	469	357	-	-
R 13	272	61	304	93	221	10
M 1	134	1	207	74	405	272
R 51	334	121	565	352	446	233
H 5	253	98	855	700	211	56
V 12	194	128	274	208	-	-
R 16	132	32	289	189	312	212
n	14		18		16	
	3442	1383	9969	7523	8659	6411
M	246	98,8	553,8	417,9	541	406,9
S _M		21,9		74,5		

Tabelle 3: Mittelwerte M der veresterten Fettsäuren (VFS), des Anstiegs der VFS sowie mittlere Abweichung vom Mittelwert des Anstiegs der VFS bei der mit 15 μ /kg Endotoxin behandelten Kontrollgruppe

VT		0 h	1 h	Δ 1-0	2 h	Δ 2-0 (mg%)
R	4	195	263	68	322	127
R	12	118	195	77	186	68
R	10	254	330	76	301	47
R	21	127	272	145	343	216
R	22	168	359	191	318	150
O	1	215	251	36	322	107
O	2	198	369	71	260	-38
O	3	118	192	74	221	103
O	4	198	207	9	510	312
O	5	133	218	85	301	168
O	6	142	233	91	254	112
O	7	156	159	3	201	45
O	8	145	357	212	389	244
O	9	195	171	-24	174	-21
n		14	14		14	
		2462	3576	1114	4102	1640
M		176	255	79,6	293	117
S _M				17,8		26,0

Fortsetzung Tabelle 3:

VT	6 h	Δ 6-0	24 h	Δ 24-0	48 h	Δ 48-0
R 4	354	159	968	773	1103	908
R 12	133	15	416	298	407	289
R 10	239	-15	322	68	384	130
R 21	356	229	459	332	686	559
R 22	343	175	579	411	590	422
O 1	257	42	481	266	692	477
O 2	251	-47	322	24	354	56
O 3	183	65	260	142	319	201
O 4	-	-	-	-	-	-
O 5	221	88	537	404	797	664
O 6	139	-3	310	168	858	716
O 7	180	24	-	-	-	-
O 8	472	327	988	843	1682	1537
O 9	209	14	457	262	-	-
n	13		12		11	
	3337	1073	6099	3991	7872	5959
M	256,7	82,5	508	332	715	541
S _M		30,4		73,08		127,0

Tabelle 4: Mittelwerte M der FFS und des Anstiegs der FFS ($\Delta h-0$) sowie mittlere Abweichung vom Mittelwert des Anstiegs der FFS bei der mit 15 μ /kg Endotoxin und 5 mg/kg Dociton behandelten Versuchsreihe.

n.s. = nicht signifikant

p = Signifikanz gegenüber dem Anstieg $\Delta h-0$ der nur mit Endotoxin behandelten Kontrollreihe

VT	0 h	1 h	$\Delta 1-0$	2 h	$\Delta 2-0$ (μ val/l)
O 15	238	238	0	303	65
O 16	303	528	220	-	-
O 17	248	394	246	780	532
O 21	250	720	470	700	450
O 22	300	750	450	1030	730
O 23	250	450	200	600	350
O 25	356	471	115	660	304
O 26	287	643	356	-	-
O 27	252	327	75	367	115
O 29	356	281	-74	481	125
O 30	412	175	-237	-	-
O 31	546	319	-227	319	-227
V 29	534	747	213	1159	661
V 34	552	686	134	1104	552
V 33	593	656	64	773	180
V 14	511	-	-	552	41
n	16	15	15	13	13
	5438	7382	2005	8864	3870
M	339	493	133,6	682	292
S _M			55		65,8
S _D			68		85,4
p			n.s.		n.s.

Fortsetzung Tabelle 4:

VT	6 h	$\Delta 6-0$	24 h	$\Delta 24-0$	48 h	$\Delta 48-0$
O 15	349	111	495	257	367	129
O 16	-	-	-	-	-	-
O 17	440	192	330	82	330	82
O 21	-	-	-	-	-	-
O 22	1300	1000	1300	1000	1550	1250
O 23	780	530	780	530	700	450
O 25	632	276	-	-	-	-
O 26	690	403	522	235	499	212
O 27	344	92	475	223	471	219
O 29	431	75	737	381	406	50
O 30	262	-150	293	-119	239	-119
O 31	406	-140	493	-53	-	-
V 29	1091	557	798	264	-	-
V 34	1017	465	930	378	1034	482
V 33	784	191	-	-	-	-
V 14	-	-	-	-	-	-
n	13	13	11	11	9	9
	8526	3602	7153	3179	7650	2755
M	663	277	650	289	850	306
S _M		87		91		134
S _D		115		158		244
p		n.s.		0,05		n.s.

Tabelle 5: Mittelwerte M der Triglyceride und des Anstiegs der Triglyceride ($\Delta h-0$) sowie mittlere Abweichung vom Mittelwert des Anstiegs = S_M der mit 15 μ /kg Endotoxin und 0,5 mg/kg Dociton behandelten Kaninchen.

n.s. = nicht signifikant

p = Stat. Signifikanz gegenüber der Kontrollreihe

VT	0 h	1 h	$\Delta 1-0$	2 h	$\Delta 2-0$ (mg%)
V 16	121	545	424	-	-
V 29	76	114	38	126	50
V 30	80	101	21	-	-
V 23	80	54	-26	-	-
V 34	112	119	7	150	38
V 33	92	144	52	110	18
V 14	67	-	-	78	11
O 15	121	94	-27	234	113
O 17	117	137	20	111	-6
O 21	95	124	29	192	97
O 22	126	212	86	115	-11
O 27	165	255	90	159	-6
O 29	189	159	-30	237	48
O 30	234	212	-22	-	-
O 31	169	275	106	287	118
n	15	14		11	
	1853	2547	716	1799	470
M	157	182	51	163,5	42,9
S_M			30,8		14,4
S_D			34,5		41,5
p			n.s.		n.s.

Fortsetzung Tabelle 5:

VT	6 h	$\Delta 6-0$	24 h	$\Delta 24-0$	48 h	$\Delta 48-0$
V 16	471	350	-	-	-	-
V 29	167	91	271	195	-	-
V 30	-	-	-	-	-	-
V 23	-	-	-	-	-	-
V 34	83	-29	247	135	297	185
V 33	102	10	-	-	-	-
V 14	-	-	-	-	-	-
O 15	124	3	-	-	161	40
O 17	93	-24	175	58	147	30
O 21	-	-	-	-	-	-
O 22	120	-6	-	-	409	283
O 27	147	-18	235	70	276	111
O 29	205	16	190	1	276	87
O 30	121	-113	341	107	594	360
O 31	198	29	197	28	-	-
n.	11	11	7	7	7	7
	1832	309	1656	594	2160	1097
M	166,5	28	236,6	84,9	308,5	156,7
S _M		35,3		22,6		41,1
S _D		41,5		77,8		63,5
P		n.s.		< 0,01		< 0,05

Tabelle 6: Mittelwerte M der veresterten Fettsäuren (VFS) und des Anstiegs der VFS ($\Delta h-0$) sowie mittlere Abweichung vom Mittelwert des Anstiegs der mit 15 μ /kg Endotoxin und 0,5 mg/kg Dociton behandelten Versuchsreihe.

n.s. = nicht signifikant

p = Stat. Signifikanz gegenüber dem Anstieg $\Delta h-0$ der Kontrollreihe

VT	0 h	1 h	$\Delta 1-0$	2 h	$\Delta 2-0$ (mg%)
0 15	209	153	-56	235	26
0 16	182	138	-44	-	-
0 17	280	377	97	194	-86
0 21	197	185	-12	262	65
0 22	188	168	-20	289	101
0 23	-	-	-	-	-
0 25	244	306	62	442	198
0 26	179	168	-11	-	-
0 27	174	188	14	159	-15
0 29	162	156	-6	185	23
0 30	250	176	-74	200	-50
0 31	212	200	-12	327	115
V 16	293	352	59	-	-
V 29	164	235	71	294	130
V 30	110	127	17	124	14
V 23	175	-	-	-	-
V 34	225	369	144	376	151
V 33	193	252	59	292	99
V 14	144	-	-	141	-3
n	18	16		14	
	3581	3550	288	3520	768
M	199	221,9	18	251,4	55
S _M			15,06		23,26
S _D			23,36		35
P			< 0,02		n.s.

Fortsetzung Tabelle 6:

VT	6 h	Δ 6-0	24 h	Δ 24-0	48 h	Δ 48-0
0 15	179	-30	545	336	244	35
0 16	-	-	-	-	-	-
0 17	306	26	410	130	368	88
0 21	-	-	-	-	-	-
0 22	306	118	448	260	495	307
0 23	-	-	-	-	-	-
0 25	504	260	-	-	-	-
0 26	215	36	442	263	294	115
0 27	-	-	194	20	442	268
0 29	162	0	168	6	209	47
0 30	203	-47	250	0	368	118
0 31	150	-62	191	-21	-	-
V 16	-	-	-	-	-	-
V 29	254	90	929	765	-	-
V 30	-	-	-	-	-	-
V 23	-	-	-	-	-	-
V 34	252	27	1009	784	1250	1025
V 33	265	72	-	-	-	-
V 14	-	-	-	-	-	-
n	11		10		8	
	2796	490	4586	2532	3670	2003
M	254	44,5	458,6	254,3	458,7	250,3
S _M		27,35		83,81		116,0
S _D		40,98		111,2		172,0
p		n.s.		n.s.		n.s.

Tabelle 7: Mittelwert M der FFS und des Anstiegs der FFS ($\Delta h-0$) sowie mittlere Abweichung des Mittelwertes des Anstiegs der FFS bei der mit 15 μ /kg Endotoxin und 5 mg/kg Dibenzylin behandelten Versuchsreihe.

n.s. = nicht signifikant

p = Stat. Signifikanz gegenüber der Kontrollreihe

VT	0 h	1 h	$\Delta 1-0$	2 h	$\Delta 2-0$ (μ val/l)
O 36	580	693	113	600	20
O 38	590	681	91	712	122
O 39	-	-	-	-	-
O 40	375	525	150	425	50
O 41	-	-	-	-	-
O 42	588	543	-45	562	-26
O 45	353	475	122	-	-
O 46	536	536	0	536	0
O 47	445	475	30	567	122
O 48	588	550	-38	643	55
O 49	331	381	50	675	344
O 50	287	287	0	425	138
O 51	268	456	188	431	163
V 4	217	-	-	-	-
V 17	479	396	-83	500	21
V 18	587	433	-154	233	-354
V 27	230	305	75	276	46
n	15	14	14	13	13
	6237	6737	499	6585	701
M	430	481	36	507	54
S _M			25,6		43
S _D			49,5		68
p			< 0,05		< 0,005

Fortsetzung Tabelle 7:

VT	6 h	16-0	24 h	124-0	48 h	148-0
O 36	962	382	475	-105	-	-
O 38	1018	428	650	60	-	-
O 39	-	-	-	-	-	-
O 40	612	234	-	-	-	-
O 41	-	-	-	-	-	-
O 42	806	218	775	178	-	-
O 45	-	-	-	-	-	-
O 46	810	274	871	335	951	415
O 47	792	347	414	-31	761	316
O 48	687	99	-	-	-	-
O 49	831	500	537	206	393	62
O 50	587	300	-	-	-	-
O 51	612	344	-	-	-	-
V 4	309	92	-	-	-	-
V 17	658	179	667	188	-	-
V 18	353	-234	253	-334	-	-
V 27	276	46	437	207	333	103
n	14	14	9	9	4	4
	9313	3202	5079	713	2438	896
M	665	229	564	79	610	224
S _M		50		68,6		84,6
S _D		90,7		145,8		221
p		n.s.		0,005		n.s.

Tabelle 8: Mittelwerte M der Triglyceride und des Anstiegs der Triglyceride ($\Delta h-0$) sowie mittlere Abweichung vom Mittelwert S_M des Anstiegs der Triglyceride bei der mit 15 μ /kg Endotoxin und 5 mg/kg Dibenzylin behandelten Versuchsreihe.
n.s. = nicht signifikant
p = Stat. Signifikanz gegenüber der Kontrollreihe

VT	0 h	1 h	$\Delta 1-0$	2 h	$\Delta 2-0$ (mg%)
O 35	250	202	-48	156	-94
O 37	175	-	-	178	4
O 38	-	-	-	-	-
O 39	-	-	-	-	-
O 40	99	-	-	189	90
O 41	-	-	-	-	-
O 42	230	234	4	278	48
O 45	-	-	-	-	-
O 46	259	319	60	327	68
O 47	124	201	77	275	151
O 48	142	236	104	244	102
O 49	-	-	-	-	-
O 50	197	322	125	388	191
O 51	240	159	-81	368	128
V 4	103	152	49	166	63
V 17	93	100	7	104	11
V 18	80	113	33	131	51
V 19	51	40	-11	46	-5
V 20	114	111	-3	154	40
V 27	57	54	-3	51	-6
V 28	-	-	-	-	-
n	15	13	13	15	15
	2213	2242	309	3055	842
M	147,5	173	23	204	56
S_M			16,2		18,4
S_D			22,3		24,5
p			n.s.		n.s.

Fortsetzung Tabelle 8:

VT	6 h	$\Delta 6-0$	24 h	$\Delta 24-0$	48 h	$\Delta 48-0$
O 35	135	-115	135	-115	445	195
O 37	71	103	174	1	-	-
O 38	-	-	-	-	-	-
O 39	-	-	-	-	-	-
O 40	193	94	-	-	-	-
O 41	-	-	-	-	-	-
O 42	199	-31	473	243	-	-
O 45	-	-	-	-	-	-
O 46	147	-112	217	-42	310	51
O 47	222	98	123	-1	160	36
O 48	353	211	-	-	-	-
O 49	-	-	-	-	-	-
O 50	263	66	-	-	-	-
O 51	321	81	-	-	-	-
V 4	152	49	312	209	438	334
V 17	108	15	68	-25	-	-
V 18	76	-4	63	-17	-	-
V 19	-	-	-	-	-	-
V 20	139	25	-	-	437	323
V 27	43	-13	54	-3	93	36
V 28	-	-	-	-	-	-
n	14	14	9	9	6	6
	2442	261	1619	250	1883	975
M	173	19	180	28	314	162,5
S_M		23,4		39,4		57,8
S_D		32		84,2		75,7
p		< 0,02		< 0,001		< 0,01

Tabelle 9: Mittelwerte M der veresterten Fettsäuren (VFS) und des Anstiegs ($\Delta h-0$) der VFS sowie mittlere Abweichung des Mittelwertes des Anstiegs der VFS S_M der mit Dibenzylin behandelten Versuchsreihe.

n.s. = nicht signifikant

p = Stat. Signifikanz gegenüber der Kontrollreihe

VT	0 h	1 h	1-0	2 h	$\Delta 2-0$ (mg%)
O 35	129	-	-	-	-
O 36	368	-	-	-	-
O 38	174	256	82	171	-3
O 39	-	-	-	-	-
O 40	185	97	88	289	104
O 41	-	-	-	-	-
O 42	300	-	-	259	-41
O 45	-	-	-	-	-
O 46	315	339	24	348	33
O 47	203	233	30	244	41
O 48	247	262	15	315	68
O 49	218	274	56	309	91
O 50	233	268	35	269	35
O 51	277	274	-3	312	35
V 4	309	260	-49	210	-99
V 17	185	187	2	196	11
V 18	176	153	-23	185	9
V 19	117	97	-20	126	9
V 20	223	212	-11	221	-2
V 27	101	164	63	164	63
V 28	123	184	61	231	108
n	18	15		16	
	3883	3260	174	3848	462
M	216	277	11,6	240,5	28,9
S_M			11,4		13,4
S_D			21,2		29,3
p			0,005		< 0,01

Fortsetzung Tabelle 9:

VT	6 h	$\Delta 6-0$	24 h	$\Delta 24-0$	48 h	$\Delta 48-0$
0 35	203	74	259	130	374	245
0 36	-	-	259	-109	-	-
0 38	182	8	176	2	-	-
0 39	-	-	-	-	-	-
0 40	294	109	-	-	-	-
0 41	-	-	-	-	-	-
0 42	294	-6	578	278	-	-
0 45	-	-	-	-	-	-
0 46	224	-91	224	-91	283	-
0 47	185	-18	138	-65	168	35
0 48	430	183	-	-	-	-
0 49	197	-21	150	-68	194	-4
0 50	250	17	-	-	-	-
0 51	-	-	-	-	-	-
V 4	200	109	420	111	-	-
V 17	207	22	153	-32	-	-
V 18	151	-25	139	-37	-	-
V 19	-	-	-	-	-	-
V 20	198	-25	-	-	-	-
V 27	119	18	148	47	301	200
V 28	231	108	-	-	-	-
n	15		11		5	
	3365	244	2644	166	1320	472
M	224,3	16,3	240,3	15,0	264,0	94,4
S _M		17,9		35,4		28,4
S _D		31,3		81,3		130,1
p		< 0,05		< 0,001		< 0,001

D I S K U S S I O N

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, daß es nach einmaliger Gabe einer subletalen Dosis von Endotoxin bei Kaninchen kurz nach der Applikation zu einem Anstieg der FFS, VFS und Triglyceride im Serum kommt, im Gegensatz zu Berichten von WENKE, OPITZ und RUDMAN (32, 37, 43, 44, 45, 46). Daneben konnte schon früher gezeigt werden, daß Lactat, Pyruvat und Harnstoff ebenfalls im Serum ansteigen (23). Auch ist eine Temperaturerhöhung zu beobachten.

Es bestehen verschiedene Theorien darüber, warum diese Stoffwechselveränderungen auf der Wirkung von Endotoxin beruhen. Einmal vermutet man einen direkten Effekt des Endotoxins auf Zellen des ZNS (sog. target-cells), wie man in Kulturen nachweisen konnte (12). Daneben sprechen viele Befunde dafür, daß den Katecholaminen, z.T. zumindest, eine entscheidende Rolle zukommt. Die Ausschüttung der Katecholamine kann als Ausdruck eines Gegenregulationsmechanismus, vermittelt durch Pressorezeptoren, gedeutet werden, die auf die initiale Hypotonie nach Endotoxin ansprechen (41). SPINK konnte ferner am Hund bereits 60 sec nach Endotoxingabe einen Anstieg des Plasmahistamins feststellen (41). GILBERT konnte mit Antihistaminika den systolischen Blutdruckabfall bei der Katze unterbinden (14). Diese Hypotonie ist vermutlich durch Zirkulationsstörungen in der Kapillarstrombahn bedingt, die eine anschließende Minderung des venösen Rückflusses zum Herzen hervorrufen (15).

Für den initialen Anstieg der FFS diskutiert man folgenden Mechanismus (CARLSON, WESTERMANN, VAUGHAN, SUTHERLAND, STRAND):

Katecholamine stimulieren durch Stimulation der Adenylcyclase die Umwandlung von ATP in das lypolytisch wirksame 3'5'-AMP. Dieses wiederum wirkt auf die Umsetzung

von inaktiver zu aktiver Lipase, welche die Neutralfette in Glycerin und FFS spaltet. Die FFS gelangen sofort in das Kreislaufsystem, wo sie an Albumine gekoppelt zirkulieren und z.T. durch die Leber eliminiert werden. Ein Teil wird vom Skelettmuskelgewebe aufgenommen. Auch wandert ein Teil der FFS unter Mitwirkung von Insulin in das Fettgewebe ab. Neben dem Abbau der FFS durch Verbrennung

findet auch ein Umbau zu Lebertriglyceriden statt, die dann wieder als Lipoproteide in der Blutbahn erscheinen (3). Weiter konnte festgestellt werden, daß der turn-over sehr schnell vonstatten geht und daß die Halbwertszeit nur 2-3 min beträgt (21). Nach dem Gesagten sind die FFS eine sich schnell verändernde Größe, abhängig von vielen verschiedenen Faktoren. Ihr Anstieg im Plasma kann mehrere Ursachen haben. Der FFS-Plasmaspiegel hängt immer von der Ausschüttung und der jeweiligen Eliminationsrate durch die Leber, Skelettmuskeln und das Fettgewebe unter Insulineinfluß ab.

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit wird gezeigt, daß die Verhinderung des Anstiegs der FFS und Lipide durch α -Blocker möglich ist, während durch eine spezifische β -Rezeptorenblockade keine ^{durchgehend}signifikante Erniedrigung zu erreichen war. Dies wirft die Frage auf, welchen Rezeptoren die adrenozeptiven Strukturen im Fettgewebe zuzuordnen sind. Einerseits liegen Ergebnisse vor, in denen der Anstieg von FFS nach Adrenalininfusion durch α -Blocker verhindert werden konnte (SCHOTZ, PAGE, HAVEL, GOLDFIEN), andererseits gelang dies jedoch auch durch β -Rezeptorenblockade (20, 29, 30, 34, 39, 44, 47). Ebenso konnte gezeigt werden, daß bei Ratten die β -Rezeptorenblockade den Anstieg der FFS nach Adrenalininfusion verhindert, nicht aber nach STH, ACTH oder Dexametasongabe (12), währenddessen Dibenzylin in der Lage ist, den FFS-Anstieg nach allen diesen Substanzen zu blockieren. WESTERMANN diskutiert hierzu folgendes: Dociton als β -Rezeptorenblocker müsse

die adrenalininduzierte Bildung von cyk. AMP verhindern, während Dibenzylin als α -Rezeptorenblocker offenbar die Wirkung von 3'5'-AMP verhindere (47).

Dazu ergänzend stehen die Befunde von WENKE et al., der fand, daß Dociton die lipolytische Wirkung von Noradrenalin kompetitiv hemmt, die des ACTH aber nicht. Dociton ist strukturell den Katecholaminen ähnlich und wirkt somit an den adrenozeptiven Strukturen der Adenylcyclase. ACTH wirkt wahrscheinlich als Polypeptid direkt auf das Fettgewebe ein. Daneben kann man eine weitergehende Interpretation der Befunde von NORTHROP und PARKS zitieren. Diese Autoren fanden bei Ratten eine Hyperglykämie nach Adrenalin und 3'5'-AMP-Infusion. Eine β -adrenerge Rezeptorenblockade verhinderte die Hyperglykämie nach Adrenalin, nicht aber nach 3'5'-AMP-Infusion, wozu aber wiederum ein α -Sympathikolytikum in der Lage war (31).

Erschwerend in der Beurteilung dieser Vorgänge ist allerdings der geringgradige lipolytische Effekt der β -Rezeptorenblocker in der Art einer "intrinsic activity" im Sinne von ARIENS (45, 46).

In vitro hat Endotoxin selbst schon einen lipolytischen und glykogenolytischen Effekt in Zellkulturen (16, 40). Sehr wahrscheinlich kommt in vivo dieser Effekt nur gering zum Tragen, da das Blut bereits etwa 90 min nach Endotoxinapplikation frei von Endotoxin ist, und die folgenden Veränderungen sind wohl hauptsächlich durch Katecholamine bedingt.

In Beziehung zu den hier gewonnenen Resultaten stehen die Befunde, die MÜLLER-BERGHAUS erhob. Er konnte durch α -Rezeptorenblockade mit Dibenzylin die intravasalen Gerinnungsvorgänge bei trächtigen Ratten nach Endotoxin verhindern (27). Möglicherweise bewirkte die α -Rezeptorenblockade auch hier eine Verhinderung des Anstiegs der Lipide. Die Unterdrückung der Fettveränderungen könnte zu einer Entlastung des RES führen, das als Klärfak-

tor für die anfallenden Gerinnungsprodukte bei der Verbrauchskoagulopathie beteiligt ist (LASCH). Denn nach den Untersuchungen von DI LUZIO, der Fettemulsion i.v. verabreichte, werden diese Fette hauptsächlich von Zellen des RES entfernt, während Chylomikronen nur von Zellen des Leberparenchyms entfernt werden.

Daß der Einfluß der α - und β -Rezeptorenblocker nicht günstig für den Verlauf des Endotoxinschocks ist, sondern eher nachteilige Folgen aufweist, zeigt die hohe Mortalität der Versuchstiere. Von den mit Dociton behandelten Tieren starben mehr als die Hälfte, und in der Dibenzylinreihe lag die Todesrate bei mehr als zwei Dritteln, gegenüber ein Drittel in der Kontrollgruppe.

Es erhebt sich nun die Frage, welche physiologische Bedeutung dem Fettanstieg zukommt. Handelt es sich nur um einen Nebeneffekt der Katecholaminausschüttung oder hat die Lipidmobilisation eine Bedeutung als Energielieferant bei erhöhtem Bedarf im Endotoxinschock? Wahrscheinlich ist aber die erhöhte Mortalität bei Gabe von α - und β -Rezeptorenblockern nicht auf einen evtl. entstehenden Substratmangel zurückzuführen. Hier handelt es sich sicher um ein Versagen des Kreislaufes durch eine Verstärkung der Hypotonie nach der Gabe der Sympathikolytika. Allein mit Dibenzylin erreicht man bei gesunden Tieren schon einen Schockzustand, der durch eine Volumenauffüllung beherrscht werden kann. Auch in der vorliegenden Versuchsanordnung würde sich eine Volumensubstitution vielleicht günstig auf die Überlebensrate auswirken. Jedoch wurde davon abgesehen, da hierdurch eine zusätzliche Behandlung des Schocks erfolgen würde.

Abschließend sei zu bemerken, daß die endotoxininduzierte Hyperlipämie z.T. offensichtlich katecholaminbedingt ist und sich durch α -Sympathikolytika unterdrücken läßt. In der Praxis jedoch ist die alleinige Gabe von α -Rezeptorenblockern keine geeignete Maßnahme, den Schock zu durchbrechen, hier ist eine kombinierte Therapie mit Volumenauffüllung sinnvoll, wie es HARDAWAY angibt (17).

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der Frage, inwieweit bei Kaninchen die endotoxininduzierte Hyperlipacidämie und Hyperlipidämie katecholaminbedingt ist, insbesondere ob dies durch Stimulation der β - und α -adrenergen Rezeptoren geschieht, wird versucht, die Fettstoffwechselveränderungen nach Endotoxin durch β - und α -Rezeptorenblocker zu beeinflussen.

1. 18 Kaninchen beiderlei Geschlechts erhalten 15 min vor der Gabe von 15 /kg Endotoxin 0,5 mg/kg Dociton, einen β -Rezeptorenblocker.
2. 18 Kaninchen beiderlei Geschlechts erhalten 1 Stunde vor der Gabe von 15 /kg Endotoxin 5 mg/kg Dibenzylin, einen α -Rezeptorenblocker.

Eine Kontrollgruppe von 18 Kaninchen beiderlei Geschlechts erhält ohne Prämedikation 15 /kg Endotoxin.

Ergebnisse:

Unmittelbar nach der Endotoxingabe kommt es bei der Kontrollgruppe zu einem Anstieg der FFS, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Versuchsbeginn bis auf das 3fache des Ausgangswertes zunehmen.

Die VFS steigen in den ersten Stunden nur mäßig an, erreichen dann aber nach 48 Stunden das 4 1/2fache des Ausgangswertes.

Die Triglyceride verhalten sich am Anfang ähnlich, haben allerdings ihr Maximum schon nach 24 Stunden.

Bei den mit Dociton prämedizierten Tieren kommt es auch zu einem Anstieg aller drei Parameter, jedoch sind die Maximalwerte im Mittel niedriger als die der unbehandelten Reihe. Die Einzelwerte streuen erheblich.

Dibenzylin verhindert den Anstieg der FFS, so daß diese Werte signifikant niedriger liegen als die der unbehandelten Tiere. Die VFS und Triglyceride steigen fast gar nicht an; hier liegen alle Werte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Es konnte somit gezeigt werden, daß durch Vorbehandlung mit dem adrenergen α -Rezeptorenblocker Dibenzylin die endotoxinbedingte Hyperlipacidämie und Hyperlipämie nahezu vollständig verhindert werden können. Mit dem β -Rezeptorenblocker Dociton kann ebenfalls eine Unterdrückung der Hyperlipacidämie und Hyperlipidämie erreicht werden, die aber in den vorliegenden Versuchen nicht mit gleicher Regelmäßigkeit signifikant ist.

Diese Ergebnisse stützen die Auffassung, daß für die Mobilisation der FFS und die nachfolgende Hyperlipidämie beim Kaninchen nach Endotoxin Katecholamine eine entscheidende Rolle spielen.

L I T E R A T U R

1. AHLQUIST, R.P. A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586, 1948
2. BOGDONOFF, M.D., E.H. ESTES, S.J. FRIEDBERG und R.F. KLEIN:
Fat mobilisation in man.
Ann. of int. Med. 55, 2, 328 (1962)
3. CARLSON, L.A., I. BOBERG and B. HOGSTEDT:
Some physiological and clinical implications of the lipid mobilisation from adipose tissue.
Handbook of Physiol. 1965 Sect. 5 "Adipose tissue", Chapt. 63, p. 625
4. CLIN. PHARMAC. THER. 669, 5 (5) 1964
Dibenzylämin (Phenoxybenzamin)
5. DHALLA, N.S.: Effect of autonomic drugs on the phosphorylase activity of rat diaphragm and heart slices.
Arch. int. Pharmacodyn. 472, 164 (2) 1966
6. DI LUZIO, N.R.: Reticulo-endothelial involvements in lipid metabolism.
Ann. New-York Acad. Sci. 244, 88, 1960
7. DOLE, V.P. and H. MEINERTZ:
Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissue.
J. biol. Vol. 235 Nr. 9, 2595
8. EGGSTEIN, M., M. KREUTZ:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 267 (1966)
9. EGGSTEIN, M., W. KNÖDEL, H. KRÄMER und P. BAETZNER:
Substrat und Metabolitverschiebung im Blut nach Adrenalin und β -Rezeptorenblockern.
Klin. Wschr. 943, 45, 18 (1967)
10. ESTLER, C.J. and H.P.T. AMMON:
The influence of the α -sympathicolytic agent Propranolol on glycogenolysis and glycolysis in muscle, brain and liver of white mice.
Biochem. Pharmac. 2031, 15 (1966)

11. FAIN, J.N., D.J. GALTON and V.P. KOVACEV:
Effect of drugs on the lipolytic action
of hormones in isolated fat cells.
Mol. Pharmacol. 237, 2, 1966
12. FINE, J.:
Some observations on the mechanism of
actions of bacterial endotoxine.
in: Bact. endotox., Braun, W. and
M. Landy Eds. Rutgers Univ. Press,
New Brunswick, N.J. 588, 1964
13. GEYGY, Documenta, wissenschaftliche Tabellen
Jahrbuch 1955
14. GILBERT, R.P.: Effect of antihistaminic and antisero-
tonin drugs on vascular responses to
E. Coli endotoxin in the cat.
Proc. Soc. exp. Biol. 100, 346, 1959
15. GILBERT, R.P.: Mechanism of the hemodynamic effects of
endotoxin.
Physiol. Rev. 40, 245, 1960
16. HAMOSH, M. and B. SHAPIRO:
The mechanism of glycogenolytic action
of endotoxin.
Brit. J. exp. Path. 41, 372 (1960)
17. HARDAWAY, M., P.M. JAMES, R.W. ANDERSON, C.E. BREDEBERG
and R.L. WEST: Intensive study of shock in man.
J. Amer. Med. Ass. 199, 779 (1967)
18. HALMAGYI, D.F.J., M.H. IRVING, D.J. GILLET and D. VARGA:
Effect on adrenergic blockade on conse-
quences of sustained epinephrine infu-
sion.
J. of appl. Physiology 171, 23, 2, 1967
19. HARRISON, D.C. and J.R. GRIFFIN:
Metabolic and circulatory responses to
selective stimulation and blockade of
the β -adrenergic system.
Clin. res. 13, 209, April 1965
20. HAVEL, R.J. and A. GOLDFIEN:
The role of the sympathetic nervous
system in the metabolism of free fatty
acids.
J. Lipid Res. 1, 102 (1959)

21. HAVEL, R.J., A. NAIMARK and C.F. BORCH-GREVINK:
Turn over rate and oxydation of free
fatty acids of blood plasma in man,
during exercise; studies during
continuous infusion of Palmitase
1-C¹⁴ Infusion.
J. chir. Invest. 42, 1054 (1963)
22. HIRSCH, R., D. McKAY and R. IRELAND:
Endotoxin induced mobilisation of lipids
in the rabbit.
Fed. Proc. 21, 274 (1962)
23. HUTH, K.: Über das Verhalten der Serumlipide bei
der experimentellen Verbrauchskoagulop-
athie.
Habil.-Schrift, Gießen 1967
24. HUTH, K. und G. KARLICZEK:
Die Endotoxin-induzierte Hyperlipämie
des Kaninchens.
Aktuelle Gastroenterologie. Sonderdruck
zum 24. Tag der Gesellsch. für Verdau-
ungs- und Stoffwechselkrankheiten in
Hamburg 1967. Thime Verlag 1968
25. HUTH, K., W. SCHOENBORN und K. KNORPP:
Experimentelle Verbrauchskoagulopathie
nach intravenöser Zufuhr von Fett und
Endotoxin.
Thromb. Diath. haemorrhag. 7, 437, 1964
26. KARLICZEK, G.: Über den Einfluß von Reserpin auf das
generalisierte Shwartzman-Sanarelli-
Phänomen.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1968
27. MORGENSTERN, C.: Medicamentum. 7, 1 (1966)
28. MÜLLER-BERGHHAUS, G. and D.G. McKAY:
Prevention of the generalized Shwartzman
reaction in pregnant rats by α -adrener-
gic blocking agents.
Lab. invest. 276, 17 (3), (1967)
29. MUIR, G.G., D.A. CHAMBERLAIN and D. PADOE:
Effects of β -sympathetic blocker on non
estrified fatty acids and carbohydrate
metabolism at rest and during exercise.
The Lancet, Oct. 31, 930, 1964

30. NAKANO, J., T. KUSAKARI and I.L. BERRY:
Effects of propranolol on the circulatory changes and mobilisation of free fatty acids caused by Isopropanol.
Arch. int. Pharmacodyn. 120, 164 (1) 1966
31. NORTHROP, G. and R.E. PARKS:
The effects of adrenergic blocking agents and theophyllin on 3'5'-AMP induced hyperglycemia.
J. of pharmacol. exp. Ther. 145, 87, 1964
32. OPITZ, K.:
Pharmakologische Beeinflussung der Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe.
33. OTTO, E.:
Biometrie.
Deutscher Bauernverlag, Berlin 1958
34. PILKINGTON, T.R.E., R.D. LOWE, B.F. ROBINSON and E. TITTERINGTON:
Effects of adrenergic blockade on glucose and fatty acid mobilisation in man.
The Lancet 316, 18, 1962
35. POOLE, I.C.F.: The effect of certain fatty acids on the coagulation of plasma in vitro.
Brit. J. exp. Path. 36, 248, 1955
36. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.:
Über die einfache Methode zur wiederholten Blutgewinnung beim Kaninchen.
Pflügers Archiv 269, 306, 1959
37. RUDMAN, D., S.J. BROWN and M.F. MALKIN:
Adipokinetic actions of adrenocorticotropin, thyroid stimulating hormone, vasopressin α - and β -melanocyte stimulating hormones, fraction H, epinephrine in the rabbit, guinea-pig, hamster, rat, pig and dog.
Endocrinology 72, 527, 1963
38. SCHÖN, H. und W. ZELLER:
Über die Bedeutung erhöhter Serumlipidwerte für die Atherogenese - Behandlungsmöglichkeiten.
Münch. med. Wschr. 104, 2435, 1962

39. SCHOTZ, M.C. and I.H. PAGE:
Effect of adrenergic blocking agents on
the release of free fatty acids from rat
adipose tissue.
J. lipid res. 1, 466, 1960
40. SBARRA, A.J. and M.L. KARNOWSKY:
The biochemical basis of phagocytosis.
II. Incorporation of C¹⁴-labeled building-
blocks into lipid protein and glycogen of
leukocytes during phagocytosis.
J. biol. Chem. 235, 2224 (1960)
41. SPINK, W.W., I. REDDIN, S.I. ZAK, M. PETERSON,
B. STRAZECKI and F. SELJESKOG:
Correlation of plasma catecholamine levels
with hemodynamic changes in canine endo-
toxin shock.
J. clin. Invest. 45, 78, 1966
42. STOCK, K. und E. WESTERMANN:
Hemmung der Lipolyse durch α - und
 β -Sympathicolytika, Nikotinsäure und
Prostaglandin E.
Naunyn und Schmiedebergs Arch. Pharmak.
u. exp. Path. 334, 254, 1966
43. WENKE, M.: Diskussionsbemerkungen.
Pharmakol. Rev. 18, 253, 1966
44. WENKE, M.: Effects of catecholamines on lipid
mobilisation.
Advances in lipid research 4, 65, 1966
45. WENKE, M., E. MÜHLBACHOVA, D. SCHUSTEROVA, K. ELISOVA
and S. HYNIE: Effect of directly acting sympathomime-
tic drugs on lipid metabolism in vitro.
Int. J. Neuropharmacol. 3, 283, 1964
46. WENKE, M., E. MÜHLBACHOVA and S. HYNIE:
Effects of some sympathicotropic agents
on the lipid metabolism.
Arch. int. Pharmacodyn. 136, 104, 1962
47. WESTERMANN, E.: Die Lipolyse und ihre pharmakologische
Beeinflussbarkeit.
Fett in der Medizin 7, 8, 1965

48. ZSOSTER, T., H. TOM, M. KRAML and D. DVORNIK:
Adrenergic β -receptors and plasma
free fatty acids.
J. of Pharmacology and exp. Therap.
425, 152 (3), 1966

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Do. Dr. K. Huth,
für die Überlassung des Themas sowie die freundliche
Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. H.G. Lasch,
der mich durch die Bereitstellung des Arbeitsplatzes
und der Materialien in der Durchführung des experimen-
tellen Teils der Arbeit großzügig unterstützte.

Lebenslauf

Am 9.9.1943 wurde ich, Alfred Ohlemutz, als Sohn des damaligen Reichsbahnrates Alfred Ohlemutz und seiner Ehefrau Gertrude geb. Kilian in Nieder-Weisel bei Butzbach geboren.

1950 wurde ich in die Volksschule zu Butzbach eingeschult. Von August 1952 bis Februar 1953 lebte ich in Wuppertal, zog aber dann mit meinen Eltern wieder nach Butzbach. Von Ostern 1954 an besuchte ich die Weidig-Schule (Gymnasium) zu Butzbach, wo ich am 3. März 1963 meine Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1963 begann ich das Studium der Medizin in Gießen. Im März 1966 legte ich dort die ärztliche Vorprüfung ab und setzte die klinischen Studien auch in Gießen fort. Am 14. Juli 1969 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Seit September 1969 arbeite ich als Medizinalassistent. Zunächst war ich 5 Monate in der chir. Abteilung des Kreiskrankenhauses zu Weilburg und bin jetzt in der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Wolfenbüttel beschäftigt.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32, Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641-77449